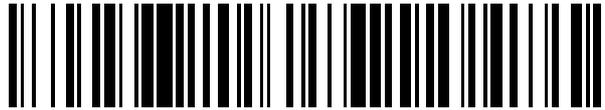


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 366**

51 Int. Cl.:

C07K 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2012 E 12748776 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 2731959**

54 Título: **Análogos de encefalina**

30 Prioridad:

13.07.2011 US 201161507280 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.03.2016

73 Titular/es:

**PFIZER LIMITED (100.0%)
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB**

72 Inventor/es:

OWEN, DAFYDD RHYS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 564 366 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Análogos de encefalina

La invención descrita en el presente documento se refiere a compuestos análogos de péptidos y a sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. La invención también se refiere a los procesos para la preparación de los compuestos, a composiciones que contienen los compuestos, y a los usos de dichos compuestos y sales en el tratamiento de enfermedades o de afecciones relacionadas con la actividad opioide. Más específicamente, la invención se refiere a compuestos y a sus sales útiles como agonistas opioides.

Antecedentes

La familia de los receptores opioides, que consiste en los receptores μ , δ y κ , es un miembro de la subfamilia de la rodopsina en la superfamilia de los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs). Estos receptores comparten una amplia homología estructural y de secuencia (~ 60 % de identidad de los aminoácidos) pero reconocen ligandos estructuralmente diversos que comprenden opiáceos exógenos, péptidos endógenos y ligandos sintéticos peptídicos y no peptídicos (Waldhoer y col., Annu. Rev. Biochem (2004) 73: 953 - 990). Los opiáceos, por ejemplo, la morfina, y los opioides sintéticos, por ejemplo, el fentanilo, que actúan a través de su actividad en el receptor opioide μ , son algunos de los fármacos analgésicos más potentes para afecciones dolorosas entre moderadas y graves. Sin embargo, para afecciones dolorosas crónicas, su uso amplio está limitado por efectos secundarios tales como estreñimiento, depresión respiratoria, náuseas, sedación, dependencia física y su potencial adicción. Los receptores opioides están expresados ampliamente en el sistema nervioso central (SNC) y periférico de muchas especies, incluyendo el hombre. Se han localizado receptores opioides en los procesos periféricos de neuronas sensoriales en animales y en seres humanos (Stein y col., 2003). La mayoría de los opiáceos y de los opioides median sus efectos analgésicos a través de receptores periféricos espinales y supraespinales. Sin embargo, recientes estudios preclínicos y clínicos, mediante el uso de una administración local o de compuestos con unas propiedades fisicoquímicas y/o farmacocinéticas especiales para restringir su acción a la periferia, sugieren que la analgesia puede conseguirse a través de los receptores opioides μ periféricos (MORs) solos (Bileviciute-Ljungar y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. (2006) 317: 220 - 227; Gordon y col., Drug disc. Today: Ther. Strat. (2009) en la prensa; He y col., J. Pain (2009) 10: 369 - 379; Koppert y col., Anesth Analg (1999) 88: 117 - 122; Oeltjenbruns y Schafer, Curr. Pain Headache Reports 2005; 9: 36 - 44; Stein y col., Nat. Med. (2003) 9: 1003 - 1008; Stein y Lang, Curr. Opin. Pharmacol. (2009) 9: 1 - 6; Wenk y col., J. Neurophysiol. (2006) 95: 2083 - 2097). En general, se consigue eficacia en afecciones con una inflamación en curso. Esto es coherente con la observación de un aumento en los MORs aferentes primarios en modelos inflamatorios de dolor, y con la expresión de los MORs en las células inmunitarias atraídas por la inflamación. La frakefamida, un agonista sintético del receptor opioide μ , demostró ser eficaz en un estudio de dolor dental (Becktor y col., resumen del 2002 World Congress on Pain) a unas dosis que no producían depresión respiratoria (Osterlund Modalen y col., resumen del 2002 World Congress on Pain; Osterlund Modalen y col., 2005; Anesth Analg, 100: 713 - 717). Los compuestos sintéticos que actúan específicamente a través de los receptores opioides μ periféricos proporcionan el potencial de gestionar el dolor de forma eficaz sin los efectos adversos centrales de fármacos tales como la morfina, por ejemplo, Current Pharmaceutical Design, 2004 (10), 743 - 757; Ther Clin Risk Manag. Diciembre de 2005; 1 (4): 279 - 297.

La sustitución de tirosina por dimetiltirosina se describe en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 2043 - 2046, European Journal of Pharmacology, Volumen 302, publicaciones 1 - 3, 29 de abril de 1996, páginas 37 - 42.

Varios péptidos y análogos de los mismos con actividad biológica, incluyendo algunos con actividad opioide, se desvelan en:

Schiler y col en Eur. J. Med. Chem 35 (2000) 895 - 901;
 Szeto y col, JPET 298: 57 - 61, 2001;
 Bajusz y col, FEBS Letters, enero de 1980, 110 (1), 85 - 87
 Ogawa y col, Peptide Science 2001, 101 - 104;
 Konopinska, Polish J. Chem (1994), 68 (7) 1437 - 9;
 Fancioulli y col, Eur J Endocrinology (1996) 134: 73 - 76;
 Giusti y col, Acta Endocrinologica (1992) 127: 205 - 209;
 Howlett y col, Horm. Metab. Res. 23 (1991) 341 - 343;
 Konopinska, Int. J. Peptide Protein Res. 35, 1990, 12 - 16;
 Delitala y col, J. Clin. Endocrinology and Metabolism (1989), 69 (2), 356 - 358;
 Borges y col, J. Endocr. (1988) 116, 313 - 317;
 Marastoni y col, Il Farmaco - Ed. Sc. Vol. 42 fasc. 2, 125 - 131;
 Pastore y col, Peptides - Structures and Function, Proceedings of the 9th American Peptide Symposium 529 - 532;
 Salvadori y col, Peptides, 6 (Supl. 3), 1985, 127 - 129;
 Cervinin y col, Peptides, vol. 6, 1985, 433 - 437;
 Marton y col, Neurohumoral Mech (1983) fecha de la reunión 1982, 303 - 307;
 Salvadori y col, Hoppe - Seyler's Z. Physiol. Chem. Bd 365, S.1199 - 1206, octubre de 1984;
 Castiglione, Highlights in Receptor Chemistry 1984 (publ. Elsevier), 149 - 168;

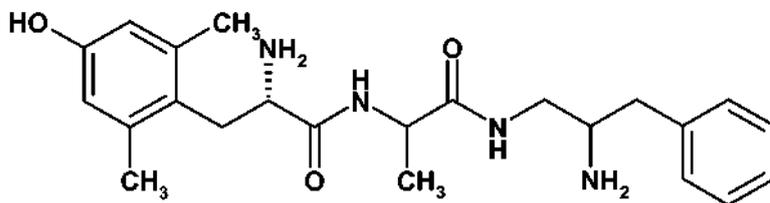
- Salvadori y col, Eur J Med Chem Chim Ther 1983 - 18, nº 6, 489 - 493;
 Sarto y col, Farmaco Ed. Sc. (1983) 647 - 652;
 Tomatis y col, Peptides 1982, 495 - 499;
 5 Salvadori y col, Il Farmaco - Ed. Sc. 37 (fasc. 8) 514 - 518;
 Hermann y col, Adv. Physiol. Sci, vol. 14. Endocrinology, Neuroendocrinology, Neuropeptides - II, 333 - 337;
 Ronai y col, Eur.J.Pharmacology 69 (1981) 263 - 271;
 Okayama y col, Peptide Science 2002, Japanese Peptide Society, 69 - 72;
 Salvadori y col, J. Med. Chem, 1986, 29, 889 - 894;
 Marastoni y col, J. Med. Chem, 1987, 30, 1538 - 1542;
 10 Castiglione - Morelli y col, J. Med. Chem, 1987, 30, 2067 - 2073;
 Hardy y col, J. Med. Chem., 1988, 31, 960 - 966;
 Hardy y col, J. Med. Chem, 1989, 32, 1108 - 1118;
 Kharkevich y col, FEBS Letters 351 (1994) 308 - 301;
 Salvino y col, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 5 (4) 357 - 362 (1995);
 15 Dankwardt y col, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 7 (14) 1921 - 1926 (1997);
 Ogawa y col, Chem Pharm Bull 50 (6) 771 - 780 (2002);
 Ogawa y col, J. Med. Chem., 2002, 45, 5081 - 5089;
 Genco y col, Int. J. Antimicrobial Agents 21 (2003) 75 - 78;
 Deguchi y col, JPET 310: 177 - 184 (2004);
 20 Wolin y col, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 12 (2004) 4477 - 4492;
 Liu y col, JPET 319: 308 - 316 (2006);
 Suhs y col, Chem. Eur. J. 2006, 12, 8150 - 8157;
 Mizoguchi y col, Eur. J. Pharmacology 560 (2007) 150 - 159;
 Liu y col, Peptides 29 (2008) 1048 - 1056;
 25 Velu y col, J. Med. Chem. 2007, 50, 2612 - 2621;
 Hansen y col, Solicitud de Patente Europea 0 154 234;
 y Chamberland y col, Patente de EE.UU. 6.114.310.

La Solicitud de Patente Internacional PCT/IB2011/050580, presentada el 11 de febrero de 2011, se refiere a análogos de péptidos que incorporan un grupo de guanidina como agonistas opioides.

- 30 Existe una necesidad de proporcionar nuevos agonistas de los receptores opioides que sean buenos candidatos a fármacos. En particular, los compuestos deberían unirse preferentemente de forma potente al receptor opioide μ , mostrando poca afinidad por otros receptores y mostrando una actividad funcional como agonista de los receptores opioides μ . Preferentemente deberían ser activos tras una administración tópica, y/o bien absorbidos desde el tracto gastrointestinal, y/o ser inyectables directamente en el torrente sanguíneo, el músculo o por vía subcutánea, y/o ser metabólicamente estables y poseer unas propiedades farmacocinéticas favorables. Cuando se dirigen a los
 35 receptores del sistema nervioso central, deberían atravesar la barrera hematoencefálica libremente, y cuando se dirigen selectivamente a los receptores del sistema nervioso periférico, no deberían atravesar la barrera hematoencefálica. Deberían ser no tóxicos y mostrar pocos efectos secundarios. Adicionalmente, el candidato a fármaco ideal existirá en una forma física que sea estable, no higroscópica y fácilmente formulable.

40 **Sumario**

La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula I:



(I)

o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 45 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I del presente documento, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a un uso para el tratamiento de una enfermedad o de una afección en la que está indicado el tratamiento con un agonista del receptor opioide, particularmente un agonista del receptor opioide μ , en un sujeto, mediante la administración a un sujeto en
 50 necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos del presente documento, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones.

Preferentemente, los compuestos de la presente invención son potentes agonistas del receptor opioide μ , y tienen un perfil farmacocinético adecuado para permitir una dosificación una vez al día. Particularmente preferentemente, los compuestos de la presente invención tienen unas propiedades físicas que minimizan la penetración en el SNC.

5 Varias referencias sugieren que la penetración en el SNC puede restringirse a través de las apropiadas propiedades fisicoquímicas tales como la lipofilia, el número de donantes de puentes de H, el área superficial polar, el número de centros cargados (véase, por ejemplo, K. M. M. Doan THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS 2002, Vol. 303 (3) 1029 - 1037 y L. Di, Expert Opinion on Drug Discovery. Junio de 2008, Vol. 3, nº 6: 677 - 687).

10 Los compuestos de la presente invención son potencialmente útiles en el tratamiento de un abanico de trastornos en los que está indicado un agonista opioide, particularmente en indicaciones dolorosas. Dependiendo de la enfermedad y del estado del paciente, el término "tratamiento" según se usa en el presente documento puede incluir uno o más de un tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

15 De acuerdo con la invención, un compuesto de la presente invención puede usarse para el tratamiento de cualquier dolor fisiológico tal como el dolor inflamatorio, el dolor nociceptivo, el dolor neuropático, el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor musculoesquelético, el dolor continuo, el dolor central, el dolor cardiaco y vascular, el dolor de cabeza, el dolor orofacial. Otras afecciones dolorosas que pueden tratarse incluyen afecciones de dolor agudo intenso y crónico que pueden implicar las mismas rutas del dolor guiadas por los procesos fisiopatológicos y, como tales, cesar para proporcionar un mecanismo protector y en su lugar a contribuir a debilitar los síntomas relacionados con una amplia variedad de estados patológicos.

20 El dolor es una característica de muchos estados traumáticos y patológicos. Cuando se produce una lesión sustancial, a través de una enfermedad o de un traumatismo, en los tejidos del cuerpo, se alteran las características de la activación nociceptora, esto da lugar a una hipersensibilidad en el sitio de la lesión y en el tejido normal próximo. En el dolor agudo, la sensibilidad vuelve a la normalidad una vez que la lesión se ha curado. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura bastante más que el proceso de curación, y normalmente es debido a lesiones en el sistema nervioso debido a una mala adaptación de las fibras aferentes (Woolf & Salter 2000 Science 288: 1765 - 1768). El dolor clínico está presente cuando se presentan molestias y una sensibilidad anormal entre los síntomas del paciente. Existen varios subtipos de dolor típico: 1) el dolor espontáneo, que puede ser sordo, ardiente o punzante; 2) las respuestas dolorosas a estímulos nocivos son exageradas (hiperalgesia); 3) el dolor es producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia) (Meyer y col., 1994 Textbook of Pain 13 - 44). El dolor puede dividirse en varias áreas diferentes debido a la diferente fisiopatología, éstas incluyen dolor nociceptivo, inflamatorio, neuropático, entre otros. Debería apreciarse que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y que por lo tanto pueden ser clasificados en más de un área, por ejemplo, tanto el dolor de espalda como el dolor canceroso tienen componentes nociceptivos y neuropáticos.

35 DOLOR NOCICEPTIVO

El dolor nociceptivo es inducido por una lesión tisular o por un estímulo intenso con el potencial de causar una lesión. Las aferentes dolorosas son activadas por la traducción de los estímulos por parte de los nociceptores del sitio de la lesión, y sensibilizan la médula espinal a nivel de su terminación. Estos a su vez es transmitido por los tractos espinales hasta el cerebro, donde el dolor es percibido (Meyer y col., 1994 Textbook of Pain 13 - 44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones dolorosas agudas y punzantes, mientras que las fibras C desmielinizadas transmiten a una velocidad más baja y transportan el dolor sordo o poco intenso. El dolor nociceptivo agudo entre moderado y grave es una característica destacada del dolor de las distensiones / esguinces, del dolor postoperatorio (el dolor que aparece después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), del dolor postraumático, de las quemaduras, del infarto de miocardio, de la pancreatitis aguda y del cólico renal. También de síndromes dolorosos agudos relacionados con el cáncer, debidos habitualmente a interacciones terapéuticas tales como una toxicidad por quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal y radioterapia. El dolor nociceptivo agudo entre moderado y grave es una característica destacada del dolor canceroso, que puede ser un dolor relacionado con un tumor (por ejemplo, dolor óseo, dolor de cabeza y dolor facial, dolor visceral) o estar relacionado con una terapia antineoplásica (por ejemplo, síndromes posteriores a la quimioterapia, síndromes dolorosos crónicos postquirúrgicos, síndromes posteriores a la radiación), dolor de espalda, que puede ser debido a discos intervertebrales herniados o rotos, o a anomalías en la superficie articular de las articulaciones lumbares, de las articulaciones sacroilíacas, de los músculos paraespinales o del ligamento longitudinal posterior.

DOLOR NEUROPÁTICO

55 De acuerdo con la invención, un compuesto de la presente invención puede usarse potencialmente para el tratamiento del dolor neuropático y de los síntomas del dolor neuropático que incluyen hiperalgesia, alodinia y dolor continuo. El dolor neuropático se define como un dolor iniciado o provocado por una lesión primaria o una disfunción en el sistema nervioso (definición de la IASP). El daño nervioso puede estar causado por un traumatismo y por una enfermedad, y por lo tanto el término "dolor neuropático" engloba muchos trastornos con diversas etiologías. Éstos

incluyen la neuropatía diabética, la neuralgia postherpética, el dolor de espalda, la neuropatía cancerosa, la neuropatía por VIH, el dolor del miembro fantasma, el síndrome del túnel carpiano, el alcoholismo crónico, el hipotiroidismo, la neuralgia del trigémino, la uremia o las deficiencias vitamínicas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene un papel protector. A menudo se presenta bastante después de que se haya disipado la causa original, habitualmente perdura durante años, disminuyendo significativamente la calidad de vida de los pacientes (Woolf y Mannion 1999 Lancet 353: 1959 - 1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que a menudo son heterogéneos incluso entre los pacientes con la misma enfermedad (Woolf & Decosterd 1999 Pain Sup. 6: S141 - S147; Woolf y Mannion 1999 Lancet 353: 1959 - 1964). Éstos incluyen el dolor espontáneo, que puede ser continuo o paroxístico, y el dolor provocado anormal, tal como la hiperalgesia (un aumento en la sensibilidad a estímulos nocivos) y la alodinia (sensibilidad a estímulos normalmente inocuos).

DOLOR AGUDO Y DOLOR CRÓNICO INTENSO

El dolor agudo y el dolor crónico intensos pueden implicar las mismas rutas guiadas por procesos fisiopatológicos, y como tales cesar para proporcionar un mecanismo protector, y en su lugar contribuir a los síntomas debilitantes asociados con una amplia variedad de estados patológicos. El dolor es una característica de muchos estados traumáticos y patológicos. Cuando se produce una lesión sustancial, a través de una enfermedad o de un traumatismo, en un tejido del cuerpo, se alteran las características de la activación nociceptora. Se produce una sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión, y centralmente donde terminan los nociceptores. Esto da lugar a una hipersensibilidad en el sitio de la lesión y en el tejido normal próximo. En el dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles y permitir que tengan lugar los procesos de reparación, y la hipersensibilidad vuelve a la normalidad una vez que la lesión se ha curado. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura bastante más que el proceso de curación, y normalmente es debido a una lesión en el sistema nervioso. Esta lesión a menudo da lugar a una mala adaptación de las fibras aferentes (Woolf & Salter 2000 Science 288: 1765 - 1768). El dolor clínico está presente cuando se presentan molestias y una sensibilidad anormal entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentarse con diversos síntomas dolorosos. Existen varios subtipos de dolor típico: 1) el dolor espontáneo, que puede ser sordo, ardiente o punzante; 2) unas respuestas dolorosas a estímulos nocivos (hiperalgesia); 3) el dolor es producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia) (Meyer y col., 1994 Textbook of Pain 13 - 44). Aunque los pacientes con dolor de espalda, dolor artrítico, traumatismo del SNC o dolor neuropático pueden presentar unos síntomas similares, los mecanismos subyacentes son diferentes, y por lo tanto, pueden requerir diferentes estrategias de tratamiento.

DOLOR CRÓNICO

El dolor crónico comprende uno o más de dolor nociceptivo crónico, dolor neuropático crónico, dolor inflamatorio crónico, dolor intercurrente, hiperalgesia dolorosa persistente, alodinia, sensibilización central, sensibilización periférica, desinhibición y facilitación aumentada.

El dolor crónico incluye el dolor canceroso, por ejemplo, el dolor canceroso tumoral, adenocarcinoma en tejido glandular, blastoma en tejidos de órganos embrionarios, carcinoma en tejido epitelial, leucemia en los tejidos hematopoyéticos, linfoma en tejido linfático, mieloma en médula ósea, sarcoma en tejido conectivo o conjuntivo, cáncer adrenal, linfoma relacionado con el SIDA, anemia, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, cáncer de cerebro, cáncer de mama, tumores carcinoides, cáncer de cuello de útero, quimioterapia, cáncer de colon, citopenia, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer hepatobiliar, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tumores del sistema nervioso, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer uretral, cáncer de hueso, sarcomas cancerosos del tejido conectivo, cáncer del tejido óseo, cáncer de las células hematopoyéticas, cáncer de médula ósea, mieloma múltiple, leucemia, cáncer de hueso primario o secundario, tumores que metastatizan al hueso, tumores infiltrantes de nervios y de víscera hueca, tumores en estructuras neurales próximas. El dolor canceroso también comprende el dolor visceral, por ejemplo, el dolor visceral que surge del cáncer de páncreas y/o de metástasis en el abdomen, el dolor somático, por ejemplo, el dolor somático debido a uno o más de cáncer de hueso, metástasis en el hueso, dolor postquirúrgico, sarcomas cancerosos del tejido conectivo, cáncer del tejido óseo, cáncer de las células hematopoyéticas de la médula ósea, mieloma múltiple, leucemia, cáncer de huesos primario o secundario.

DOLOR INFLAMATORIO

Algunas afecciones inflamatorias incluyen la inflamación aguda, la inflamación aguda persistente, la inflamación crónica y la inflamación aguda y crónica combinada.

El dolor inflamatorio incluye el dolor inflamatorio agudo y/o el dolor inflamatorio crónico, en los que el dolor inflamatorio crónico puede ser un dolor que implica una sensibilización tanto periférica como central y/o un dolor de etiología mixta que implica componentes tanto del dolor inflamatorio como del dolor neuropático o del dolor nociceptivo. El dolor inflamatorio también comprende la hiperalgesia, por ejemplo, la hiperalgesia primaria y/o secundaria. Además o como alternativa, el dolor inflamatorio puede incluir la alodinia. El dolor inflamatorio también comprende un dolor que persiste más allá de la resolución de un trastorno subyacente o de una afección inflamatoria

o de la curación de una lesión.

El dolor inflamatorio es el dolor resultante de una afección inflamatoria. Por ejemplo, en respuesta a una lesión tisular aguda debida a un traumatismo, a una enfermedad, por ejemplo, a una enfermedad inflamatoria, a una reacción inmunitaria, a la presencia de sustancias foráneas, de productos químicos o de partículas infecciosas, por ejemplo, de microorganismos. Las afecciones inflamatorias pueden ser una inflamación aguda o crónica, o ambas.

El dolor inflamatorio puede ser el resultado de una afección inflamatoria debida a una enfermedad inflamatoria, tal como enfermedades inflamatorias particulares, enfermedades inflamatorias del tejido conectivo, enfermedades inflamatorias autoinmunes, miopatías inflamatorias, enfermedades inflamatorias del sistema digestivo, enfermedades inflamatorias de las vías aéreas, enfermedades inflamatorias inmunitarias celulares, hipersensibilidades y alergias, enfermedades inflamatorias vasculares, enfermedad inflamatoria no inmunitaria, sinovitis, sinovitis vellonodular, artralgias, espondilitis anquilosante, espondiloartritis, espondiloartropatía, gota, enfermedad de Paget, trastornos periarticulares tales como bursitis, enfermedad reumatoide, artritis reumatoide y artrosis, artritis reumatoide o artrosis. En particular, la artritis reumatoide representa una inflamación continua asociada con un dolor grave. El dolor artrítico es una forma de dolor inflamatorio y surge de la inflamación en una articulación, que provoca tanto una sensibilización periférica como una sensibilización central. En las afecciones inflamatorias, el sistema nociceptivo es activado por estímulos mecánicos normalmente inocuos y no dolorosos. Además, cuando la articulación está en reposo hay dolor, y aparece en forma de dolor espontáneo y de hiperalgesia (respuesta aumentada al dolor tras una estimulación nociva y dolor con una estimulación normalmente no dolorosa). Los procesos inflamatorios de los tejidos periféricos dan lugar a una sensibilización central en la médula espinal, que contribuye a la hiperalgesia y a la alodinia asociadas típicamente con el dolor inflamatorio. Otros tipos de dolor inflamatorio incluyen enfermedades inflamatorias del intestino (IBD).

OTROS TIPOS DE DOLOR

Otros tipos de dolor incluyen:

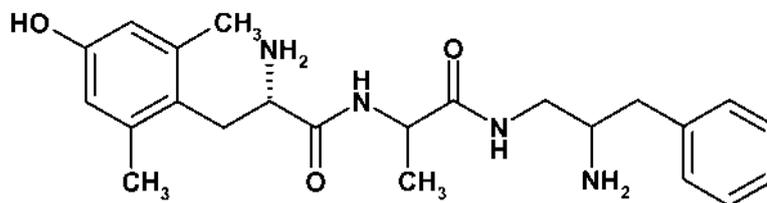
- Trastornos musculoesqueléticos que incluyen mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reuma no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis, piomiositis;
- Dolor central o "dolor talámico" según se define para un dolor que es causado por una lesión o una disfunción del sistema nervioso, incluyendo dolor central post-apoplejía, esclerosis múltiple, lesiones en la médula espinal, enfermedad de Parkinson y epilepsia;
- Dolor cardiaco y vascular incluyendo angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodermia, esclerodoma, isquemia musculoesquelética;
- Dolor visceral y trastornos gastrointestinales. Las vísceras engloban los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, el bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Algunos trastornos gastrointestinales (GI) habituales incluyen trastornos funcionales del intestino (FBD) y las enfermedades inflamatorias del intestino (IBD). Estos trastornos GI incluyen una amplia variedad de estados patológicos que actualmente sólo están moderadamente controlados, incluyendo - para los FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, el síndrome de intestino irritable (IBS) y el síndrome doloroso funcional abdominal (FAPS), y - para las IBD, enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, todas las cuales producen de forma regular un dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con la dismenorrea, el dolor pélvico, la cistitis y la pancreatitis;

El dolor de cabeza incluye la migraña, la migraña con aura, la migraña sin aura, la cefalea en brotes, la cefalea tensional. El dolor orofacial incluye, pero sin limitación, el dolor dental, el dolor miofacial temporomandibular, los acúfenos, los sofocos, el síndrome de las piernas inquietas y el bloqueo del desarrollo del potencial de abuso. Algunas afecciones dolorosas adicionales pueden incluir el dolor de espalda, la bursitis, el dolor dental, la fibromialgia o el dolor miofacial, el dolor menstrual, la migraña, el dolor neuropático (incluyendo la neuropatía diabética dolorosa), el dolor asociado con una neuralgia postherpética, el dolor postoperatorio, el dolor referido, la neuralgia del trigémino, el dolor ocular, el dolor aural, el dolor visceral (incluyendo la cistitis intersticial y el IBS) y el dolor asociado con el SIDA, alodinia, quemaduras, cáncer, hiperalgesia, hipersensibilización, traumatismo y/o degeneración espinal y apoplejía.

Otras afecciones que pueden ser tratadas con los compuestos de la presente invención incluyen indicaciones urogenitales y otras, por ejemplo, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, emesis, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, trastornos del movimiento, glaucoma, psoriasis, esclerosis múltiple, trastornos cerebrovasculares, lesión cerebral, trastornos gastrointestinales, hipertensión, enfermedad cardiovascular.

Descripción detallada

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I:



(I)

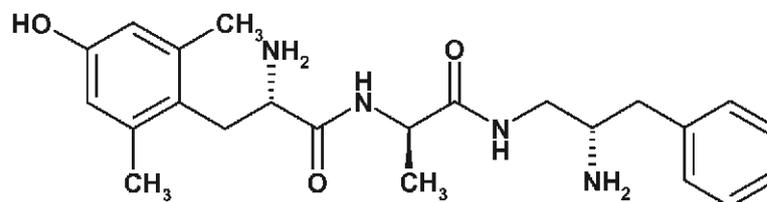
o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I del presente documento, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 La invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o de una afección indicada para su tratamiento con un agonista de un receptor opioide, particularmente un agonista del receptor opioide μ , en un sujeto, mediante la administración al sujeto en necesidad de los mismos de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos del presente documento, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

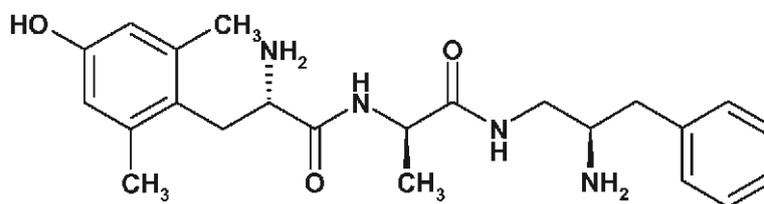
Otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de la descripción y reivindicaciones siguientes.

Otro aspecto de la invención es un compuesto seleccionado de entre 1 a, 1 b, 1 c y 1 d, a continuación:

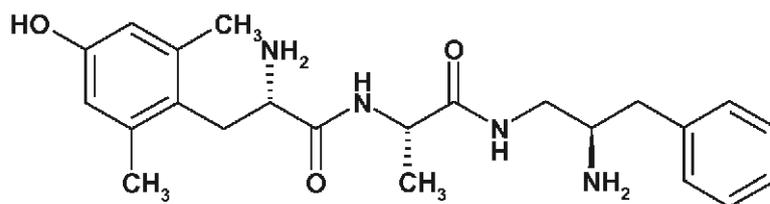


(1a)

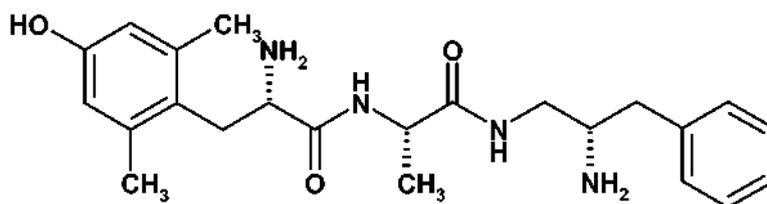
15



(1b)



(lc)



(ld)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Los compuestos de fórmula I más preferidos son aquellos mencionados específicamente en los siguientes Ejemplos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de fórmula I incluyen las sales de adición ácida y las sales de adición básica (incluyendo disales, hemisales, etc.) de los mismos.

10 Las sales de adición ácida adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Algunos ejemplos incluyen las sales de acetato, de aspartato, de benzoato, de besilato, de bicarbonato / carbonato, de bisulfato / sulfato, de borato, de camsilato, de citrato, de edisilato, de esilato, de formato, de fumarato, de gluceptato, de gluconato, de glucuronato, de hexafluorofosfato, de hibenzato, de clorhidrato / cloruro, de bromhidrato / bromuro, de yodhidrato / yoduro, de isetionato, de lactato, de malato, de maleato, de malonato, de mesilato, de metilsulfato, de naftilato, de 2-napsilato, de nicotinato, de nitrato, de orotato, de oxalato, de palmitato, de pamoato, de fosfato / hidrogenofosfato / dihidrogenofosfato, de sacarato, de estearato, de succinato, de tartrato, de tosilato y de trifluoroacetato.

Las sales de adición básica se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Algunos ejemplos incluyen las sales de aluminio, de arginina, de benzatina, de calcio, de colina, de dietilamina, de diolamina, de glicina, de lisina, de magnesio, de meglumina, de olamina, de potasio, de sodio, de trometamina y de cinc.

20 Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula I y sales de los mismos como se han definido anteriormente en el presente documento, los polimorfos y los isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautómeros) como se han definido anteriormente en el presente documento, y los compuestos de fórmula I marcados con isótopos.

25 Es importante darse cuenta de que todos los compuestos de la invención pueden mostrar un comportamiento tautómero en uno o más grupos funcionales. Debe entenderse, a partir de las definiciones del presente documento, que cuando dichos grupos están especificados, también está incluida cada forma tautómera.

Salvo que se especifique de otro modo, los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros.

30 Se deduce que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

En el ámbito de los compuestos reivindicados en la presente invención están incluidas todas las formas estereoisómeras, tautómeras e iónicas (por ejemplo, bipolares) de los compuestos de fórmula (I), incluyendo los

compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. Están incluidas las sales de adición ácida o las sales de adición básica en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémicas, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

5 Las técnicas convencionales para la preparación / aislamiento de los enantiómeros individuales incluyen la síntesis quirral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o del racemato de una sal o de otro derivado) mediante el uso de, por ejemplo, una cromatografía líquida quirral a alta presión (HPLC).

10 Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contenga una fracción ácida o básica, un ácido o una base tal como el ácido tartárico o la 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse mediante una cromatografía y/o una cristalización fraccionada, y uno o ambos de los diastereoisómeros convertirse en el (los) correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s) mediante medios bien conocidos por la persona experta.

15 Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en una forma enriquecida enantioméricamente mediante el uso de una cromatografía, típicamente de una HPLC, con una resina con una fase estacionaria asimétrica y con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene entre un 0 y un 50 % de isopropanol, típicamente entre un 2 y un 20 %, y entre un 0 y un 5 % de una alquilamina, típicamente un 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluido proporciona la mezcla enriquecida.

20 Las mezclas de los estereoisómeros pueden separarse mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia [véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).]

25 La presente invención incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en los que uno o más átomos están sustituidos por átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza.

Algunos ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro, tales como ^{36}Cl , de flúor, tales como ^{18}F , de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo, tales como ^{32}P , y de azufre, tales como ^{35}S .

30 Algunos compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en los tejidos. Los isótopos radiactivos del tritio, es decir, ^3H , y del carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin gracias a su facilidad de incorporación y de medios preparados para su detección.

35 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción en los requisitos de dosis, y por lo tanto pueden ser preferidos en algunos casos.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

40 Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) pueden prepararse generalmente mediante unas técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y en las Preparaciones anexas mediante el uso de los reactivos marcados con isótopos apropiados en lugar de los reactivos no marcados empleados previamente.

45 Existe una diversidad de métodos mediante los cuales pueden prepararse los compuestos de la fórmula general I y sus sales, que serán evidentes para los expertos en la técnica, ejemplificados en las Preparaciones y en los Ejemplos siguientes.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I) pueden prepararse fácilmente mezclando entre sí las soluciones de un compuesto de fórmula (I) y del ácido o la base deseada, según sea apropiado. La sal puede precipitar desde la solución y recogerse mediante filtración, o puede ser recuperada mediante una evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal puede variar desde completamente ionizada hasta prácticamente no ionizada.

55 Los compuestos de la invención destinados a su uso farmacéutico pueden ser administrados solos o junto con uno o más de otros compuestos de la invención o junto con uno o más de otros agentes farmacológicos (o en forma de cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán en forma de una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente biológicamente inactivo distinto a los compuestos y las sales de la invención. La

elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración en particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, como se ha definido anteriormente, puede ser administrado simultáneamente (por ejemplo, en forma de una combinación de dosis fija), secuencialmente o por separado, junto con uno o más de otros agentes farmacológicos.

Algunos ejemplos de agentes adicionales podrían seleccionarse de entre uno o más de:

- un modulador del canal Nav1,7, tal como un compuesto desvelado en el documento WO 2009/012242 o en el documento WO2010/079443;
- un modulador alternativo del canal de sodio, tal como un modulador Nav1,3 (por ejemplo, según se desvela en el documento WO2008/118758); o un modulador Nav1,8 (por ejemplo, según se desvela en el documento WO 2008/135826, más particularmente N-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida);
- un inhibidor de la señalización del factor de crecimiento nervioso, tal como: un agente que se une al NGF e inhibe la actividad biológica del NGF y/o la(s) ruta(s) cascada abajo mediada(s) por la señalización del NGF (por ejemplo, tanezumab), un antagonista TrkA o un antagonista p75;
- un compuesto que aumenta los niveles de endocannabinoides, tal como un compuesto con actividad inhibidora de la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH), en particular los desvelados en el documento WO 2008/047229 (por ejemplo, N-piridazin-3-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperiden-1-carboxamida);
- un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, ácido acetilsalicílico, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina o zomepirac;
- un barbitúrico sedante, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiazepina con acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista H₁ con acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- un relajante musculoesquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidin carboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación combinada de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel, incluyendo un antagonista NR2B, por ejemplo, ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona};
- un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metan-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil) quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de la taquicinina (NK), particularmente un antagonista NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1.4]diazocin[2,1-g][1.7]-naftiridin-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, carrilpitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de la COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;
- un analgésico derivado del alquitrán de hulla, en particular el paracetamol;
- un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindor, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotan;
- un agonista del receptor vaniloide (por ejemplo, resinferatoxina) o un antagonista (por ejemplo, capsazepina);
- un beta-adrenérgico tal como propranolol;
- un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticosteroide tal como dexametasona;
- un agonista o un antagonista del receptor de la 5-HT, particularmente un agonista 5-HT_{1B/1D} tal como eletriptán,

- sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- un antagonista del receptor 5-HT_{2A} tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletíl)]-4-piperidin metanol (MDL-100907);
 - un antagonista 5-HT₃, tal como ondansetrón
 - 5 • un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como isproniclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidínmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
 - Tramadol®;
 - un inhibidor de la PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-pirazin[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1.2.4]triazin-4-ona (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidín)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidín)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencen sulfonamida;
 - un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi) prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il] acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
 - un antagonista del receptor metabotrópico del glutamato de subtipo 1 (mGluR1);
 - un inhibidor de la recaptación de serotonina tal como sertralina, el metabolito de la sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (el desmetilmetabolito de la fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el metabolito del citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina,
 - 30 • cianodotiepina, lítexetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
 - un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, el metabolito del bupropión hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
 - 35 • un inhibidor dual de la recaptación de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, el metabolito de la venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de la clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;
 - un inhibidor inducible de la sintasa de óxido nítrico (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo]; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofen-2-carboxamida o disulfuro de guanidinetil];
 - 45 • un inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como donepezilo;
 - un antagonista de la prostaglandina E₂ de subtipo 4 (EP4) tal como N-[(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil)amino)-carbonil]-4-metilbencen sulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoico;
 - un inhibidor de la sintasa microsomal de la prostaglandina E de tipo 1 (mPGES-1);
 - 50 • un antagonista de leucotrienos B₄; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870, un inhibidor de la 5-lipooxigenasa, tal como zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il]fenoxi-metil)-1-metil-2-quinolona (ZD-2138) o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504).
- 55 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de los compuestos y las sales de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán fácilmente apreciables por los expertos en la técnica. Dichas composiciones y los procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).
- Los compuestos y las sales de la invención destinados a su uso farmacéutico pueden ser preparados y administrados en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, de polvos o de películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado evaporativo. Con este fin puede usarse un secado en microondas o por radiofrecuencia.
- 60

Administración parenteral

Los compuestos y las sales de la invención pueden ser administrados directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Algunos medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Algunos dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo de microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de entre 3 y 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden ser formulados más adecuadamente en forma de una solución estéril y no acuosa o en una forma seca para ser usada junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril exenta de pirógenos.

La preparación de las formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede llevarse a cabo fácilmente mediante el uso de las técnicas farmacéuticas habituales bien conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) y de las sales usadas en la preparación de las soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de las técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que mejoran la solubilidad.

Las formulaciones para su administración parenteral pueden formularse para que tengan una liberación intermedia y/o modificada. Por lo tanto, los compuestos y las sales de la invención pueden formularse en forma de un sólido, de un semisólido o de un líquido tixotrópico para su administración en forma de un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Un ejemplo de dichas formulaciones incluyen las endoprótesis vasculares recubiertas de fármaco.

Administración tópica

Los compuestos y las sales de la invención también pueden ser administrados por vía tópica en la piel o en la mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Algunas formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos para uso externo, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Algunos vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración [véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, J Pharm Sci, 88 (10), 955 - 958 (octubre de 1999).]

Otros medios de administración tópica incluyen la administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis y una inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Administración inhalada / intranasal

Los compuestos y las sales de la invención también pueden administrarse intranasalmente o mediante inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo, en forma de una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o en forma de un nebulizador de aerosol desde un recipiente presurizado, una bomba, un aerosolizador, un atomizador (preferentemente un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una fina niebla), o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para su uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosan o ciclodextrina.

Un recipiente presurizado, una bomba, un aerosolizador, un atomizador o un nebulizador puede contener una solución o una suspensión del (los) compuesto(s) o de la(s) sal(es) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la dispersión, la solubilización o la liberación prolongada del principio activo, un(os) propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de su uso en una formulación en polvo seco o en suspensión, el producto farmacológico es micronizado hasta un tamaño adecuado para su administración mediante inhalación (típicamente de menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse mediante un procedimiento de pulverización apropiado, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro en lecho fluido, procesado en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o de HPMC), los envases alveolados y los cartuchos para su uso en un inhalador o en un insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla pulverulenta del compuesto o de la sal de la invención, una base pulverulenta adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del comportamiento tal como *l*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferentemente el último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa,

sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

5 Una formulación en solución adecuada para su uso en un atomizador que usa la electrodinámica para producir una fina niebla puede contener desde 1 µg hasta 20 mg del compuesto o de la sal de la invención por descarga, y el volumen de la descarga puede variar desde 1 ml hasta 100 ml. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Algunos disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina de sodio, a aquellas formulaciones de la invención destinadas a una administración inhalada / intranasal.

10 Las formulaciones para una administración inhalada / intranasal pueden formularse para que tengan una liberación inmediata y/o modificada mediante el uso, por ejemplo, de ácido poli-DL-láctico-coglicólico (PGLA). Algunas formulaciones de liberación modificada incluyen una liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

15 En el caso de los inhaladores y los aerosoles de polvo seco, la dosis unitaria está determinada por una cápsula prellenada, un envase alveolado o un bolsillo, o mediante un sistema que utiliza una cámara de dosificación de suministro gravimétrico. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "puff" que contiene entre 1 y 5.000 mg del compuesto o de la sal. La dosis diaria global estará típicamente en el intervalo de entre 1 mg y 20 mg, que pueden ser administrados en una única dosis, o más habitualmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

Administración rectal / intravaginal

20 Los compuestos y las sales de la invención pueden ser administrados por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, de un óvulo vaginal o de un enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse varias alternativas bien conocidas según sea apropiado.

Administración ocular y aural

25 Los compuestos y las sales de la invención también pueden ser administrados directamente en el ojo o en el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o una solución micronizada en una solución salina isotónica estéril con el pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para su administración ocular y aural incluyen ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentillas y sistemas particulados o vesiculares, tal como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico; un polímero de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa o metil celulosa; o un polímero de un heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden ser administradas mediante iontoforesis.

Otras tecnologías

35 Los compuestos y las sales de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o con polímeros que contienen polietilenglicol, con objeto de mejorar su solubilidad, su velocidad de disolución, enmascarar el sabor, la biodisponibilidad, y/o la estabilidad, para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

40 Se encuentra que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un portador, un diluyente o un solubilizante. Las usadas más habitualmente para estos fines son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, algunos ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las Solicitudes de Patente Internacional nº WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Dosificación

45 Para su administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos y de las sales de la invención está típicamente en el intervalo de entre 0,1 mg y 200 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración, preferido en el intervalo de entre 1 mg y 100 mg y más preferido en el intervalo de entre 1 mg y 50 mg. La dosis diaria total puede ser administrada en dosis únicas o divididas.

50 Estas dosis se basan en el sujeto humano promedio, que tiene un peso de entre aproximadamente 65 kg y 70 kg. El médico será fácilmente capaz de determinar las dosis para los sujetos cuyos pesos están fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, dependiendo del compuesto o de la sal empleada, del modo de administración, del tratamiento deseado y del trastorno indicado. La dosis diaria total del compuesto de fórmula (I) / de la sal / solvato (principio activo) estará, generalmente, en el

intervalo de entre 1 mg y 1 gramo, preferentemente de entre 1 mg y 250 mg, más preferentemente de entre 10 mg y 100 mg. La dosis diaria total puede ser administrada en dosis únicas o divididas. La presente invención también incluye composiciones de liberación sostenida.

5 La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para su inyección parenteral en forma de una solución, una suspensión o una emulsión estéril, para su administración tópica en forma de un unguento o de una crema, o para su administración rectal en forma de un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración individual de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un portador o un excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como principio activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, 10 vehículos, adyuvantes, etc. Algunos ejemplos de formas de administración parenterales incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, propilenglicol acuoso o solución de dextrosas. Dichas formas de dosificación pueden estar adecuadamente tamponadas, si se desea.

15 Algunos vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o agentes de relleno inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes. Por lo tanto, para una administración por vía oral pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, y con agentes ligantes tales como sacarosa, gelatina y acacia. Además, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco son a menudo útiles para fines de compresión. Las composiciones sólidas de un tipo similar también 20 pueden emplearse para rellenar cápsulas de gelatina blanda y dura. Los materiales preferidos incluyen, por lo tanto, lactosa o azúcar lácteo y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para una administración oral, el compuesto activo de las mismas puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, sustancias colorantes o pigmentos, y si se desea, agentes emulsionantes o agentes suspensores, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

25 Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, puede administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas en el tiempo, o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La forma de dosificación unitaria, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente individuales adecuadas como dosis unitarias para los sujetos 30 mamíferos que se van a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico necesario. La especificación de las formas de dosificación unitarias de la invención estará dictada y será directamente dependiente de (a) las características únicas del agente quimioterapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico en particular que se va a conseguir, y (b) las limitaciones inherentes de la técnica de la combinación de dicho compuesto activo para 35 el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

Por tanto, el artesano experto apreciará, basándose en la divulgación proporcionada en el presente documento, que la dosis y el régimen de dosificación se ajustarán de acuerdo con los métodos bien conocidos en el arte terapéutico. Esto es, la máxima dosis tolerable puede establecerse con facilidad, y la cantidad eficaz que proporciona un 40 beneficio terapéutico detectable a un paciente también puede ser determinada, al igual que los requisitos cronológicos de administración de cada agente, para proporcionar un beneficio terapéutico detectable en el paciente. Por consiguiente, aunque en el presente documento se ejemplifican ciertas dosis y regímenes de administración, estos ejemplos no limitan en modo alguno la dosis y el régimen de administración que pueden ser proporcionados a un paciente en la práctica de la presente invención.

45 Debe apreciarse que los valores de las dosis pueden variar según el tipo y la gravedad de la afección que se va a aliviar, y pueden incluir dosis individuales o múltiples. Adicionalmente debe entenderse que para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deberían ser ajustados con el tiempo de acuerdo con las necesidades individuales y el juicio profesional de la persona que administra o que supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación establecidos en el presente documento son únicamente 50 ejemplares y no pretenden limitar el ámbito o la práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis pueden ajustarse basándose en parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos tales como los efectos tóxicos y/o los valores de laboratorio. Por lo tanto, la presente invención engloba un ajuste de la dosis intrapaciente según lo determine el artesano experto. La determinación de las dosis y de los regímenes de dosificación apropiados para la administración del agente quimioterapéutico es bien conocida en la 55 técnica relevante y se entendería que está englobada por el artesano experto una vez proporcionadas las enseñanzas desveladas en el presente documento.

Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse, envasarse o venderse a granel, en forma de una dosis unitaria individual o en forma de una pluralidad de dosis unitarias individuales. Como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad individual de la composición farmacéutica que comprende una 60 cantidad predeterminada del principio activo. La cantidad del principio activo es generalmente igual a la dosis del principio activo que sería administrada a un sujeto, o una fracción conveniente de dicha dosis, tal como, por ejemplo,

la mitad o un tercio de dicha dosis.

5 Para las dosis parenterales, éstas pueden prepararse convenientemente en forma de una solución o en forma de un polvo seco que requiere su disolución por parte de un farmacéutico, un profesional médico o el paciente. Pueden proporcionarse en un frasco o en una jeringa estéril. Por ejemplo, pueden proporcionarse en forma de un polvo en una jeringa multicompartmental que permite que el polvo seco y el disolvente se mezclen justo antes de la administración (para ayudar a la estabilidad y el almacenamiento a largo plazo). Podrían usarse jeringas que permitan la administración de dosis múltiples desde un único dispositivo.

10 Las cantidades relativas del principio activo, del portador farmacéuticamente aceptable y de cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica de la invención variarán dependiendo de la identidad, el tamaño y la condición del sujeto tratado, y adicionalmente dependiendo de la vía a través de la cual se va a administrar la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre un 0,1 % y un 100 % (p/p) del principio activo.

Además del principio activo, una composición farmacéutica de la invención puede comprender adicionalmente uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

15 Las formulaciones de liberación controlada o sostenida de una composición farmacéutica de la invención pueden elaborarse mediante el uso de una tecnología convencional.

20 Como se usa en el presente documento, la "administración parenteral" de una composición farmacéutica incluye cualquier vía de administración caracterizada por la ruptura física de un tejido de un sujeto y la administración de la composición farmacéutica a través de la brecha del tejido. La administración parenteral incluye por lo tanto, pero sin limitación, la administración de una composición farmacéutica para la inyección de la composición, mediante la aplicación de la composición a través de una incisión quirúrgica, mediante la aplicación de la composición a través de una herida no quirúrgica penetrante en un tejido.

En particular, se contempla que la administración parenteral incluya una inyección subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraesternal, y técnicas de infusión de diálisis renal.

25 Las formulaciones de una composición farmacéutica adecuadas para su administración parenteral comprenden el principio activo combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril o solución salina isotónica estéril. Dichas formulaciones pueden prepararse, envasarse o venderse en una forma adecuada para su administración en bolo o para una administración continua. Las formulaciones inyectables pueden prepararse, envasarse o venderse en una forma de dosificación unitaria, tal como en ampollas, en recipientes multidosis que contienen un conservante.

30 Las formulaciones para administración parenteral incluyen suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, pastas y formulaciones implantables de liberación sostenida o biodegradables, como se analiza a continuación. Dichas formulaciones pueden comprender adicionalmente uno o más ingredientes adicionales que incluyen agentes suspensores, estabilizantes o dispersantes. En una forma de realización de una formulación para administración parenteral, el principio activo es proporcionado en una forma seca (es decir, en polvo o granular) para su reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos) antes de la administración parenteral de la composición reconstituida.

35 Una composición de la presente invención puede ser administrada mediante una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica. La vía y/o el modo de administración variarán dependiendo de los resultados deseados. Los compuestos activos pueden prepararse con vehículos que protejan al compuesto frente a una liberación rápida, tales como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, parches transdérmicos y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biocompatibles biodegradables tales como acetato de etileno vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Muchos procedimientos para la preparación de dichas formulaciones se describen, por ejemplo, en Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, (1978). Las composiciones farmacéuticas se elaboran preferentemente bajo las condiciones de GMP.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse o venderse en forma de una suspensión o una solución acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión o solución puede ser formulada de acuerdo con la técnica conocida, y puede comprender, además del principio activo, ingredientes adicionales tales como los agentes dispersantes, los agentes humectantes o los agentes suspensores descritos en el presente documento. Dichas formulaciones inyectables estériles pueden prepararse mediante el uso de un diluyente o un disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como agua o 1,3-butanodiol, por ejemplo. Otros diluyentes y disolventes aceptables incluyen, pero sin limitación, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio y aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos. Otras formulaciones administrables por vía parenteral que son útiles incluyen aquellas que comprenden el principio activo en una forma microcristalina, en una preparación liposómica o en forma de un componente de un sistema polimérico biodegradable. Las composiciones para liberación sostenida o para implantación pueden comprender materiales poliméricos o hidrófobos farmacéuticamente aceptables tales como una emulsión, una resina de intercambio iónico, un polímero poco soluble o una sal poco soluble.

La dosis precisa administrada de cada principio activo variará dependiendo de una cantidad indeterminada de factores, que incluyen el tipo de animal y el tipo de estado patológico que se va a tratar, la edad del animal y la(s) vía(s) de administración.

5 Las siguientes Preparaciones y Ejemplos no limitantes ilustran la preparación de los compuestos y de las sales de la presente invención.

EXPERIMENTAL GENERAL

Las Preparaciones y los Ejemplos que siguen ilustran la invención.

10 Todos los materiales de partida estaban disponibles comercialmente o descritos en la bibliografía. Todas las temperaturas están en °C. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo mediante el uso de gel de sílice 60 de Merck (9385). La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice 60 de Merck (5729). "R_f" representa la distancia recorrida por un compuesto dividida por la distancia recorrida por el frente de disolvente en un plato de la TLC. Los puntos de fusión se determinaron mediante el uso de un aparato Gallenkamp MPD350 y están sin corregir. La RMN se llevó a cabo mediante el uso de un espectrómetro de RMN Varian-Unity Inova 400 MHz o de un espectrómetro de RMN Varian Mercury 400 MHz. La espectroscopia de masas se llevó a
15 cabo mediante el uso de un espectrómetro de masas de electronebulización de cuadrupolo simple Finnigan Navigator o de un espectrómetro de masas Finnigan aQa APCI.

20 Cuando se indica que los compuestos se prepararon de la forma descrita en una Preparación o en un Ejemplo anterior, la persona experta apreciará que los tiempos de reacción, el número de equivalentes de los reactivos y las temperaturas de reacción pueden modificarse para cada reacción específica, y que puede, no obstante, ser necesario o deseable emplear unas condiciones de trabajo o de purificación diferentes.

Actividad biológica

Ensayo de la beta-arrestina

25 Se midió la capacidad de los agonistas de provocar el reclutamiento de beta-arrestina al receptor opioide mu mediante el uso de la tecnología DiscoverRx PathHunter. Se expresó un receptor opioide mu marcado unido a pro y una beta-arrestina marcada con EA en células U2OS y se midió el reclutamiento de beta-arrestina siguiendo la metodología de McGuinness y col., 2009 (J Biomol Screen 14: 49 - 58, Characterizing cannabinoid CB2 receptor ligands using DiscoverRx PathHunter beta-arrestin assay - McGuinness D., Malikzay A., Visconti R., Lin K., Bayne M., Monsma F., Lunn CA.)

AMPC estimulado por forskolina

30 Se midió la capacidad de los agonistas de inhibir la producción de AMPc estimulada por forskolina en células CHO que expresan recombinantemente el receptor opioide mu, mediante el uso de la tecnología alphascreen según se describe en Nickolls y col., 2005, con la inclusión adicional de forskolina 50 µM en el tampón de ensayo (J Pharmacol Exp Ther 313; 1281 - 88, Functional selectivity of melanocortin 4 receptor peptide and non-peptide agonists: Evidence for ligand specific conformational states. Nickolls S A., Fleck B., Hoare S., Maki R.)

Actividad funcional opioide mu (GPI)

35 Se determinó la actividad funcional en los receptores opioides mu mediante el uso de una preparación de plexo mientérico aislado de cobaya estimulado eléctricamente siguiendo la metodología de Hughes, J.; Kosterlitz, H. W. y Leslie, F. M. Br. J. Pharmacol. 1975, 53, 371.

Estabilidad metabólica

40 La medición *in vitro* del metabolismo del sustrato puede determinarse mediante el uso del sistema de la monooxigenasa microsomal del citocromo P450. Esta es una aplicación útil en la clasificación del aclaramiento de varios compuestos a través del metabolismo en fase I (incluyendo del citocromo P450) antes de la evaluación *in vivo*. La medición del aclaramiento intrínseco mediante el uso de estos procedimientos también permite la realización de una comparación de la diferencia para ayudar en la traducción de los parámetros farmacocinéticos del estudio preclínico al clínico.
45

Ensayo de estabilidad microsomal de hígado de rata y humano (RLM y HLM, respectivamente)

50 Se llevaron a cabo ensayos microsomaes de hígado humano y de rata mediante el uso de microsomas agrupados procedentes de Pfizer Global Supply (BD Gentest™). Los reactivos químicos se adquirieron en fuentes comerciales (Sigma-Aldrich) y las entidades farmacológicas se sintetizaron en el Pfizer Global Research. Las mezclas de incubación contenían tampón de fosfato 50 mM a pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, ácido isocítrico 5 mM y 1 unidad/ml de deshidrogenasa isocítrica. Los microsomas se descongelaron a la temperatura ambiente y se añadieron los volúmenes suficientes para proporcionar una concentración final de 0,5 nmol de citocromo P450/ml. Después de la adición de 1 µM de sustrato, la incubación se preincubó a 37 °C durante 5 minutos. La reacción se inició después

mediante la adición de NADP 1 mM y las alícuotas de incubación se tomaron durante el transcurso de un tiempo de 1 h. La reacción se detuvo posteriormente mediante la adición de acetonitrilo enfriado en hielo. La mezcla de incubación se centrifuga después y se retiró el sobrenadante para su inyección en el sistema de CL-EM/EM. Dado que la concentración de sustrato está por debajo de la K_m , el metabolismo debería ser de primer orden, proporcionando una representación logarítmica lineal de la desaparición del sustrato con el tiempo. El gradiente de esta línea es la constante de velocidad de primer orden (k) y puede ser convertida para estimar un aclaramiento intrínseco de los sustratos cuando se tiene en cuenta la concentración proteica.

El aclaramiento intrínseco en los microsomas hepáticos de rata o humanos se calcula a partir de:

$$Cl_{int} (\mu l / min / mg \text{ de proteina}) = \frac{k \times \text{volumen de incubación}}{\text{concentración proteica}}$$

en la que k = - pendiente del Ln de la concentración frente al tiempo (min⁻¹)

Lipofilia (LogD)

El LogD del octanol (a pH 7,4) es una medida de la lipofilia que representa las interacciones tanto hidrófobas como de puentes de hidrógeno de un sustrato dado. Este ensayo se basa en la metodología del matraz agitado, llevada a cabo de una forma totalmente automatizada en un sistema de tampón de fosfato 0,1 M a pH 7,4 - octanol. En cada ensayo se analizan tres controles positivos (propranolol ($\log D = 1,1 \pm 0,2$), midazolam ($\log D = 3,3 \pm 0,2$) y amitriptilina ($\log D = 2,7 \pm 0,2$).

Después de la adición de la sustancia de ensayo en una solución madre en DMSO a la mezcla y una agitación vigorosa, seguida de la separación de las capas de octanol y de tampón mediante una centrifugación, las muestras por duplicado se retiran de cada capa y se diluyen antes de su análisis mediante una CL-EM/EM. Se corrige el área del pico para las diluciones y se usa la siguiente ecuación para calcular el logD (pH 7,4):

$$\text{LogD medio} = \log_{10} \text{ medio } \frac{(\text{área del pico corregida para la muestra en octanol})}{(\text{área del pico corregida para la muestra en tampón})}$$

Los valores por duplicado del logD deben ser de 0,4 unidades logarítmicas cada uno, y los controles positivos deben estar en 0,2 unidades logarítmicas del valor conocido del logD.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los que se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

APCI	Espectro de masas de ionización química a la presión atmosférica
Arbocel	Agente de filtro
a	Ancho
cbz	Benciloxicarbonilo
δ	Desplazamiento químico
d	Doblete
DCM	Diclorometano
dd	Doblete de dobletes
DMF	N,N-dimetilformamida
EDC	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida
EN	Ionización por electronebulización
EtOH	Etanol
HBTU	Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOBT	1-hidroxibenzotriazol monohidratado
HPLC	Cromatografía líquida a alta presión
h	Horas
IBCF	Cloroformiato de isobutilo
LRMS	Espectro de masas de baja resolución
m	Multiplete
Me	Metilo
MeOH	Metanol
m/z	Pico del espectro de masas
RMN	Resonancia magnética nuclear
NMM	4-Metilmorfolina

(continuación)

psi	Libras por pulgada cuadrada
q	Cuartete
MR	Mezcla de reacción
ta	Temperatura ambiente
Tr	Tiempo de retención
s	Singlete
SM	Material de partida
soln.	Solución
t	Triplete
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
tlc	Cromatografía de capa fina

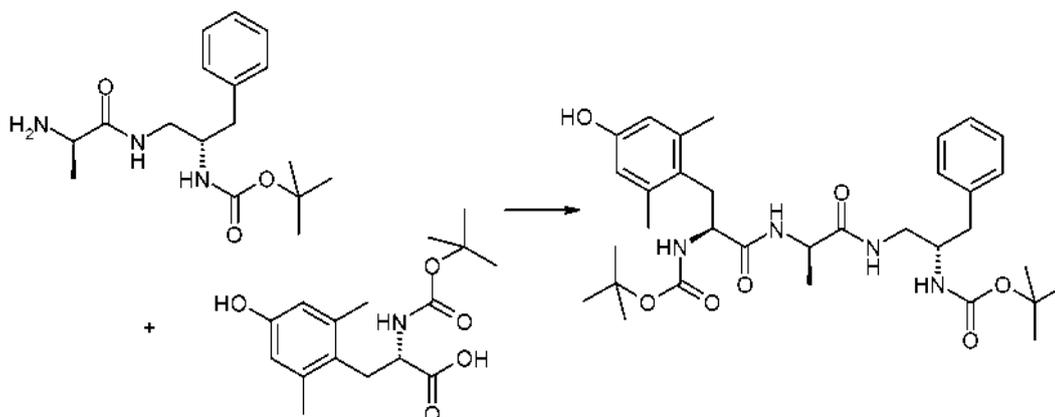
5 Para evitar dudas, los compuestos nombrados usados en el presente documento se han nombrado mediante el uso del programa informático ACD Labs Name v. 7.11™.

Cuando los compuestos se purifican mediante una HPLC, se usan dos procedimientos, mostrados a continuación.

Columna	Procedimiento a	Procedimiento b
Temperatura	Ambiente	Ambiente
Fase móvil A	0,05 % de ácido fórmico en agua	0,05 % de amoníaco en agua
Fase móvil B	0,05 % de ácido fórmico en acetonitrilo	0,05 % de amoníaco en acetonitrilo
Gradiente - Inicial	5 % de B	5 % de B
Tiempo 0 min	5 % de B	5 % de B
Tiempo 3 min	98 % de B	98 % de B
Tiempo 4 min	98 % de B	98 % de B
Tiempo 4,1 min	5 % de B	5 % de B
Tiempo 5 min	5 % de B	5 % de B
Caudal	1,5 ml / min	1,5 ml / min
Volumen de inyección	5 µl	5 µl

Ejemplos, preparaciones, actividad biológica

10 **Preparación 1. N-(terc-butoxicarbonil)-2,6-dimetil-L-tirosil-N-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenil-propil)-D-alaninamida**

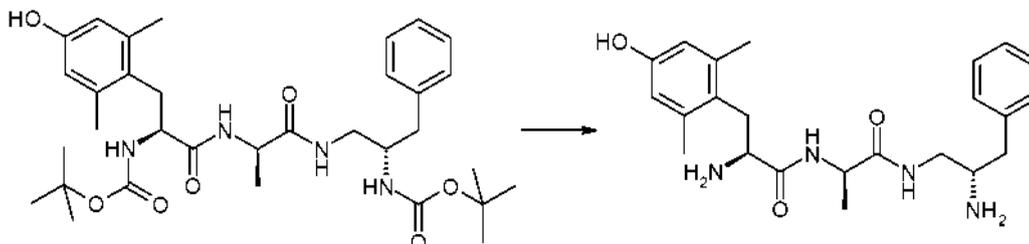


15 Se añadieron secuencialmente [(1S)-2-(D-alanilamino)-1-benciletil] carbamato de terc-butilo (descrito en el documento PC33903A Preparación 36; 3,43 g, 9,94 mmol) y N-(terc-butoxicarbonil)-2,6-dimetil-L-tirosina (descrita en BioOrg. Med. Chem. Letts, 2003, pág. 599; 2,92 g, 9,25 mmol) a una solución agitada de la sal de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (2,29 g, 11,9 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (1,57 g, 10,2 mmol) y N-metilmorfolina (1,01 g, 9,94 mmol) en DMF (70 ml) a la temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h y después se diluyó con 280 ml de EtOAc y se lavó con 280 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, 280 ml de agua, 280 ml de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 3 %, y finalmente con 200 ml de una solución acuosa saturada de salmuera. La capa

orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para dar 6,2 g (92 %) de una espuma de color blanco del compuesto del título, que se usó sin ninguna purificación adicional.

RMN (CD₃OD) 1,10 (d, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,33 (s, 9H), 2,23 (s, 6H), 2,60 - 2,88 (m, 5H), 3,00 - 3,19 (m, 2H), 3,78 - 3,84 (m, 1H), 4,02 - 4,14 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 7,13 - 7,23 (m, 5H).

5 Ejemplo 1. 2,6-Dimetil-L-tirosil-N-[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]-D-alaninamida



Se disolvió *N*-(terc-butoxicarbonil)-2,6-dimetil-L-tirosil-*N*-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil]-D-alaninamida (6,1 g, 9,1 mmol) en 25 ml de diclorometano y 25 ml TFA y se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar una goma de color amarillo.

La goma se disolvió en 20 ml de metanol y se dividió en 4 porciones iguales. Cada una se cargó sobre un cartucho individual de 10 g SCX-2, humedecido previamente con metanol. Cada cartucho se lavó abundantemente con 50 ml de metanol para eliminar las impurezas no básicas, y después con 80 ml de una solución de amoníaco 2 N en metanol para eluir el producto deseado. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a vacío para dar una goma de color amarillo pálido. Esta se calentó con una pistola de aire caliente y se puso a vacío (15 mm de Hg) durante una noche para dar 3,7 g (100 %) del compuesto del título en forma de una espuma rígida de color blanco.

RMN (CD₃OD) 1,12 (d, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,50 - 2,59 (m, 1H), 2,72 - 2,84 (m, 2H), 2,93 - 3,00 (m, 1H), 3,03 - 3,20 (m, 3H), 3,40 - 3,46 (m, 1H), 4,19 (c, 1H), 6,43 (s, 2H), 7,18 - 7,33 (m, 5H)

LRMS *m/z* (AP⁺): 413 [MH⁺]

LogD 0,05, cLogP 1,7

PSA 130

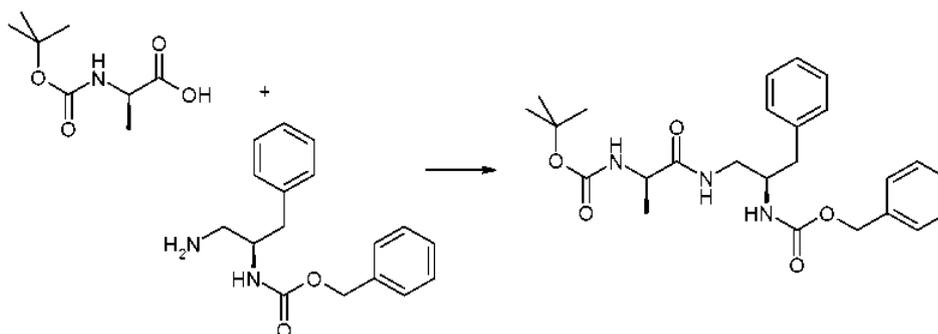
Cl₅₀ de la unión de dofetilida > 22 μM

HLM Clint 8,4 μl/min/mg

MDR P_{app} 0,7 x 10⁻⁶ cm/s

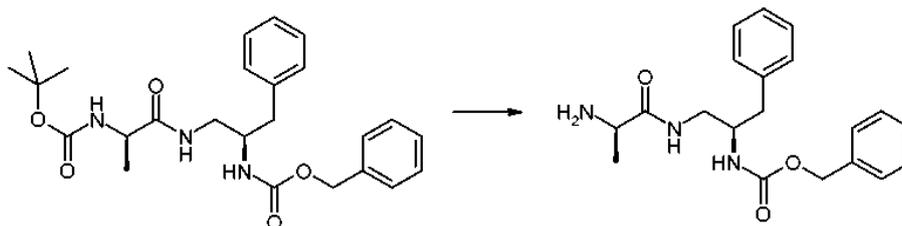
Cl₅₀ del agonista del receptor opioide mu, 9,8 nM

25 Preparación 2. [(1R)-2-((2R)-2-[(Terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil)amino)-1-metil-2-oxoetil] carbamato de bencilo



Se añadieron [(1R)-2-amino-1-benciletil] carbamato de bencilo (descrito en J. Med. Chem., 2010, pág. 106; 200 mg, 0,71 mmol) y *N*-BOC-D-alanina (134 mg, 0,71 mmol) a una solución agitada de la sal de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (163 mg, 0,85 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (115 mg, 0,75 mmol) y *N*-metilmorfolina (72 mg, 0,71 mmol) en DMF (3 ml) a la temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 16 h la mezcla se trató con 8 ml de acetato de etilo (creando una suspensión) y se lavó con 12 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, 12 ml de agua, 12 ml de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 3 %, y otros 10 ml de una solución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para dar 338 mg (93 %) de una espuma de color blanco del compuesto del título, que se usó sin ninguna purificación adicional.

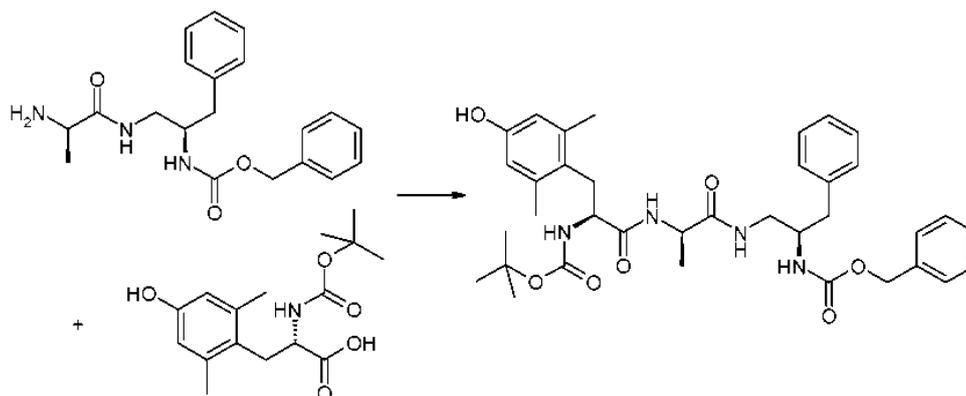
RMN (CD₃OD) 1,32 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 2,67 - 2,73 (m, 2H), 3,18 - 3,20 (m, 1H), 3,34 - 3,37 (m, 1H), 3,76 - 3,79 (m, 1H), 4,24 - 4,28 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 7,12 - 7,30 (m, 10H)

Preparación 3. [(1R)-2-(D-Alanilamino)-1-benciletil] carbamato de bencilo

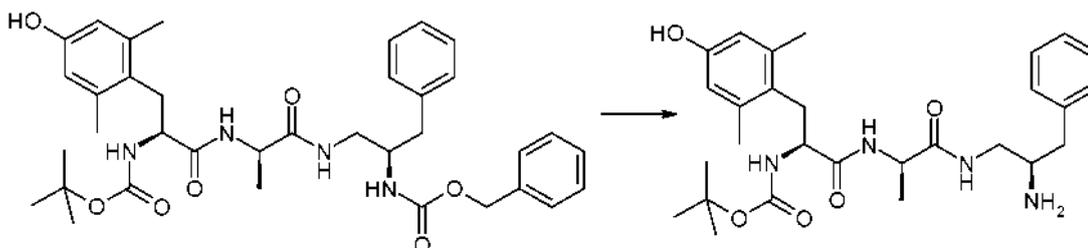
Se disolvió [(1R)-2-((2R)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil)amino]-1-metil-2-oxoetil] carbamato de bencilo (335 mg, 0,74 mmol) en 5 ml de dioxano y se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 M en dioxano, 5 ml, 20 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con una mezcla 9:1 de diclorometano en metanol para dar 150 mg (63 %) del compuesto del título en forma de un sólido ceroso de color blanco.

RMN (CD₃OD) 1,22 (d, 3H), 2,62 - 2,71 (m, 2H), 3,14 - 3,23 (m, 1H), 3,60 - 3,82 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,80 - 3,86 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,07 - 7,31 (m, 10H).

LRMS m/z (APCI): 356 [MH⁺].

Preparación 4. N-(*tert*-Butoxicarbonil)-2,6-dimetil-L-tirosil-N-((2R)-2-[(benciloxicarbonil)amino]-3-fenilpropil)-D-alaninamida

Se combinó [(1R)-2-(D-alanilamino)-1-benciletil] carbamato de bencilo (145 mg, 0,41 mmol) con *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2,6-dimetil-L-tirosina (descrita en BioOrg. Med. Chem. Letts, 2003, pág. 599; 129 mg, 0,41 mmol), la sal de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (94 mg, 0,49 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (69 mg, 0,45 mmol) y *N*-metilmorfolina (42 mg, 0,41 mmol) en DMF (5 ml) a la temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h y después se diluyó con 10 ml de EtOAc y se lavó con 10 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, 10 ml de agua, 10 ml de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 3 %, y finalmente con 10 ml de una solución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para dar 243 mg (92 %) de una espuma de color blanco del compuesto del título, que se usó sin ninguna purificación adicional.

Preparación 5. N-(*tert*-Butoxicarbonil)-2,6-dimetil-L-tirosil-N-((2R)-2-amino-3-fenilpropil)-D-alaninamida

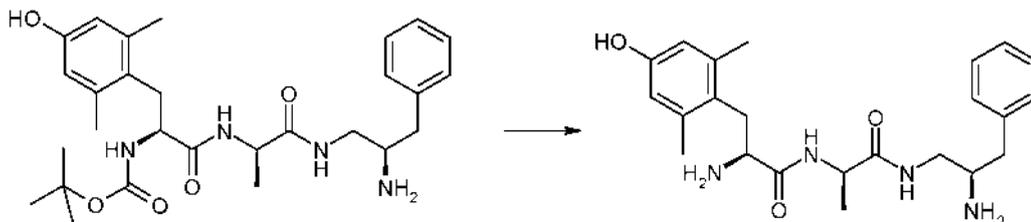
Se disolvió *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2,6-dimetil-L-tirosil-N-((2R)-2-[(benciloxicarbonil)amino]-3-fenilpropil)-D-alaninamida (314 mg, 0,46 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano y se desgasificó mediante el burbujeo a su través de gas argón durante unos minutos. Se añadió carbono sobre paladio (al 10 % p/p, 5 mg) y la suspensión se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente bajo una presión de 1 atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una pequeña almohadilla de celita, se lavó con 5 ml de tetrahidrofurano y se evaporó a presión reducida. El

residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna usando un 5 % de metanol en diclorometano como eluyente, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (203 mg, 82 %).

RMN (d6-DMSO) 0,98 (d, 3H), 1,30 (s, 9H), 2,23 (s, 6H), 2,60 - 2,88 (m, 5H), 3,00 - 3,19 (m, 2H), 3,88 - 3,92 (m, 1H), 4,02 - 4,14 (m, 1H), 6,34 (s, 2H), 7,13 - 7,23 (m, 5H).

5 LRMS m/z (APCI): 513 [MH⁺].

Ejemplo 2. 2,6-Dimetil-L-tirosil-N-[(2R)-2-amino-3-fenilpropil]-D-alaninamida



Se disolvió *N*-(terc-butoxicarbonil)-2,6-dimetil-L-tirosil-N-[(2R)-2-amino-3-fenilpropil]-D-alaninamida (203 mg, 0,36 mmol) en 1 ml de dioxano y se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 M en dioxano, 1 ml, 4 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante una HPLC preparativa y después se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (83 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN (d6-DMSO) 0,96 (d, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,40 - 2,53 (m, 1H), 2,68 - 2,80 (m, 2H), 2,84 - 2,98 (m, 1H), 3,10 - 3,31 (m, 3H), 3,58 - 3,62 (m, 1H), 4,16 (c, 1H), 6,39 (s, 2H), 7,21 - 7,33 (m, 5H)

15 LRMS m/z (APCI): 413 [MH⁺].

LogD -0,2, cLogP 1,7

PSA 130

Cl₅₀ de la unión de dofetilida > 22 μM

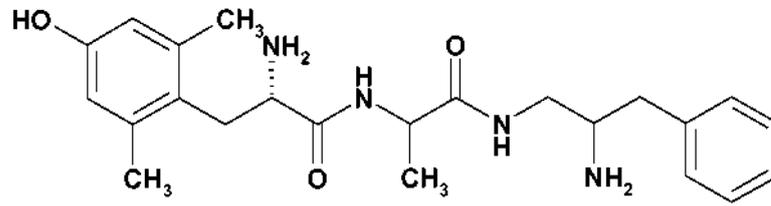
HLM Cl_{int} < 8 μl/min/mg

20 MDR P_{app} 0,6 x 10⁻⁶ cm/s

Cl₅₀ del agonista del receptor opioide mu, 6 nM

REIVINDICACIONES

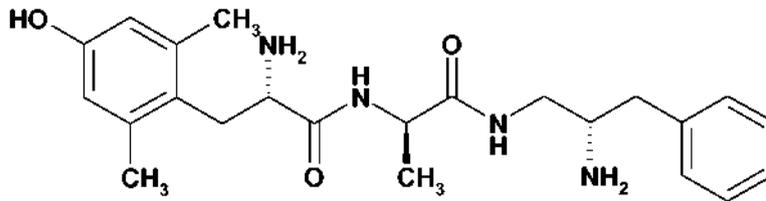
1. Un compuesto de fórmula (I):



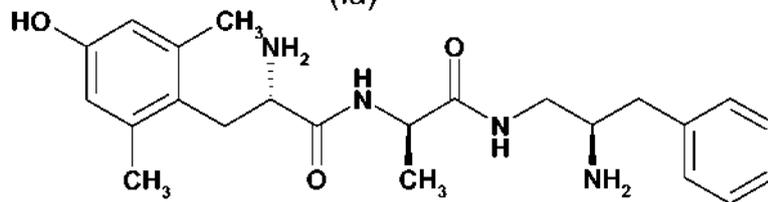
(I)

o un tautómero o una forma iónica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

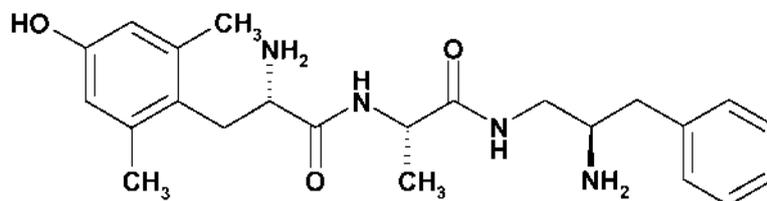
5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id):



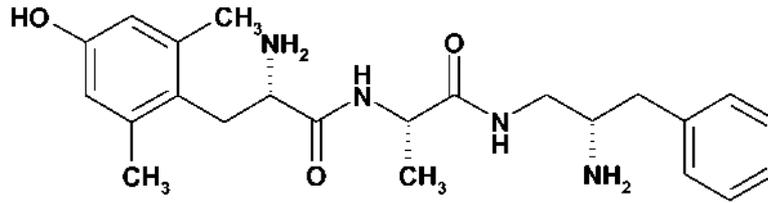
(Ia)



(Ib)



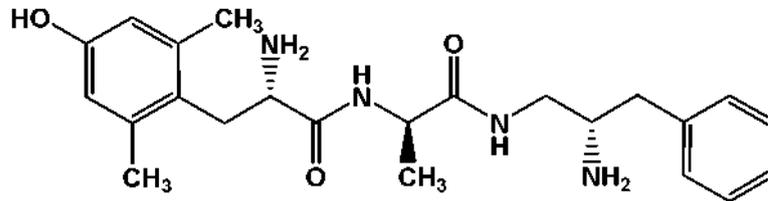
(Ic)



(Id)

o un tautómero o una forma iónica de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto fórmula (Ia)



(Ia)

5 o un tautómero o una forma iónica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, un tautómero o una forma iónica, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 5. Un compuesto, un tautómero, una forma iónica o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 para su uso en medicina.

6. Un compuesto, un tautómero, una forma iónica o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o de una afección en la que está indicado el tratamiento con un agonista de un receptor opioide.

15 7. Un compuesto, un tautómero, una forma iónica o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, o una composición de acuerdo con la reivindicación 4, para su uso en un tratamiento médico en el que el tratamiento médico también comprende el uso de una sustancia farmacológica adicional.